

<https://doi.org/10.22519/21455333.304>

ISSN: 2145-5333

Vol. 3 No. 1, diciembre de 2011 pp. 160-168

REVISIÓN DE TEMA

Recibido para publicación: noviembre 12 de 2011.

Aceptado en forma revisada: diciembre 05 de 2011.

Cáncer de cervix y su relación con el virus del papiloma humano

Cervix cancer and its relation to the human papillomavirus

Navarro T, Saúl;¹ Campusano Marcela;² Mendoza Ivan;² Pereira Ricardo;² Polo Fabriannis;²
Ríos Emilie;² Olivares Janeth;² [Bernal, Marya](#);³

RESUMEN

El presente artículo es una revisión de la relación existente entre el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix. Las infecciones por el virus del papiloma humano representan una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes. Esta última se asocia con condilomas acuminados, lesiones escamosas intraepiteliales y malignas anogenitales, que incluyen, el carcinoma de cérvix, vaginal, vulvar y anal. Este trabajo de revisión de literatura médica tuvo por objetivo describir los factores que intervienen en la aparición de cáncer de cérvix, así como su relación con el virus del papiloma humano, concluyendo que la relación entre este y el cáncer de cérvix está bien definida por lo cual las estrategias deberían estar encaminadas a disminuir la transmisión del virus con lo cual se reduciría la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino.

Palabras Claves: virus del papiloma humano, cáncer, cérvix.

ABSTRACT

This article is a review of the relationship between human papilloma virus and cervical cancer. Infection with human papilloma virus diseases represents one of the most common sexually transmitted. The latter is associated with genital warts, squamous intraepithelial lesions and anogenital malignancies, including carcinoma, cervical, vaginal, vulvar and anal sex. This work of literature review aimed to describe the factors involved in the development of cervical cancer and its relationship to Human Papilloma Virus, concluding that the relationship between HPV and cervical cancer is well defined by which strategies should aim to reduce the transmission of the virus which would reduce the incidence and mortality from cervical cancer.

Keywords: Human papilloma virus, cancer, cervix.

¹ Médico. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. ² Estudiantes de Medicina. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez.

³ Médica y cirujana. Residente de Radiología e imágenes diagnósticas Universidad de Cartagena. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez.

Correspondencia: olga.cuadrado@curnvirtual.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es un agente infeccioso que se manifiesta con lesiones conocidas como condilomas acuminados o verrugas genitales. A menudo es un virus que se transmite sexualmente, aunque otras formas de transmisión han sido identificadas [1]. El VPH es el único virus asociado directamente con el desarrollo de cáncer en el tracto anogenital y por lo tanto el control de su infección disminuiría la incidencia de esta patología. Con el presente artículo se pretende brindar información acerca del VPH y su alto poder oncogénico al favorecer el desarrollo neoplasias malignas en las diferentes partes del cuerpo donde produce infección.

2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

2.1 ESTRUCTURA DEL VPH Y MECANISMO DE INFECCIÓN

El VPH es un virus DNA de la familia *Papovaviridae* que posee una estructura de forma icosaédrica de 55 micras de diámetro, un núcleo central denso de DNA, una cápsula proteica que lo rodea y un peso molecular de aproximadamente 5x10⁶ daltons, el DNA que forma el genoma del VPH es de doble cadena y se presenta en forma de círculo cerrado, con 800 pares de bases. Es un virus epiteliotrópico, que infecta los núcleos de las células epiteliales [2]. El genoma está dividido en región codificante que comprende ocho genes transcritos en un mRNA policistrónico y una región no codificante. La región no codificante o reguladora (LCR) contiene el origen de replicación, una región promotora (P97 en VPH16) y una secuencia intensificadora que controlan la transcripción de los genes virales. La región codificante está dividida a su vez en dos regiones de expresión, temprana y tardía. Los primeros genes (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) están relacionados con la modulación de los procesos de transformación celular, replicación y transcripción viral. La región de expresión tardía contiene los genes L1 y L2 que codifican para las dos proteínas estructurales de la cápside. Los productos de expresión de los genes E6 y E7 son considerados elementos claves en la oncogénesis cervicouterina. Las oncoproteínas se unen a proteínas reguladoras del ciclo celular, p53 y pRB, e interfieren en los puntos de chequeo G1/S y G2/ M, induciendo diferentes cambios como alteraciones cromosómicas numéricas [3].

El VPH infecta las mucosas y las superficies cutáneas, y provoca la aparición de verrugas o tumores epiteliales. Hasta el momento se han logrado identificar más de doscientos tipos virales clasificados según la homología de sus genomas, y de acuerdo al riesgo de transformación maligna de la siguiente forma: bajo riesgo: 6, 11, 32, 42, 43, 44, 54 y 81;

riesgo intermedio: 50, 51, 52, 53, 58 y 83, y alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 56, 59, 66, 68 y 70 [4-5]. Estos tipos virales son los más comunes en lesiones cervicales y han sido utilizados como base para el diagnóstico molecular. Los virus de bajo riesgo se han asociado a enfermedades de cuello uterino benignas como condilomas acuminados (verrugas genitales) mientras que los virus de alto riesgo o tipos virales oncogénicos son causantes de displasias severas y Cáncer Cervico Uterino [6].

2.2 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH, este virus se caracteriza por su afinidad a los epitelios (epiteliotropico), es decir, a todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas. La transmisión de este virus ocurre cuando entra en contacto con dichas áreas permitiéndole así su transferencia entre las células epiteliales, sin embargo, se desconoce la predilección de ciertos tipos de VPH hacia algunas regiones como la piel de manos y pies, en tanto que algunos aparecen en vías aéreas superiores y otros en genitales.

Las vías de transmisión pueden ser diversas entre las cuales tenemos: La perinatal, transplacentaria, a través del líquido amniótico, sanguínea, por contacto sexual, por autoinoculación y algunos autores sugieren la posible transmisión por secreción salival [7]. Actualmente se considera que la forma de transmisión más común es a través de las relaciones sexuales ha identificado entre 30 a 40 serotipos de VPH infectan la región anogenital. Sin embargo, se han descrito también infecciones orofaríngeas y amigdalitis causadas por los mismos tipos de VPH. El riesgo de contraer la infección por VPH puede aumentar con la presencia de factores como: Promiscuidad, actividad sexual a temprana edad, pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene, la edad, relaciones sexuales sin protección, además de factores ambientales como son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, la alta paridad y el tabaquismo. La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad y después de los 30 años decrece la prevalencia [8].

Los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Se ha calculado que entre el contagio y la aparición de alguna lesión, puede existir un periodo que oscila entre 3 meses hasta varios años, pues se han reportado casos donde hay presencia del virus sin manifestación clínica alguna. La resolución espontánea de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales. Las características de la historia natural de la infección por VPH están también relacionadas con el tipo viral. Los serotipos de VPH de alto riesgo neoplásico tienden a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia a diferencia de las infecciones por serotipos de bajo riesgo [9].

3. CARCINOMA CERVICOUTERINO

El carcinoma del cuello uterino (CCU) se produce en todo el mundo; es más frecuente en las mujeres de los países subdesarrollados, con amplias variaciones entre las naciones y dentro de estas mismas. Esta patología constituye el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres en el mundo con 493.000 nuevos casos y 274.000 muertes cada año, de los cuales el 83% ocurre en países en vías de desarrollo [10].

Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino aumentan con la edad aunque la mayor carga absoluta de este cáncer recae sobre las mujeres de mediana edad. Datos mundiales han demostrado que el virus del papiloma humano (VPH) está

Navarro T, Saúl

asociado al CCU en 99% de los casos y de los 40 genotipos que infectan el tracto genital femenino y masculino, los dos genotipos de alto riesgo (VPH 16 y 18) son causantes del 70% de CCU y los dos genotipos de bajo riesgo (VPH 6 y 11) del 90% de lesiones benignas (verrugas). El periodo entre la infección por VPH, la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo y alto grado y el CCU infiltrante es de 20 a 30 años, lo que facilita el desarrollo de programas de prevención y control de la enfermedad [11].

3.1 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Hay opiniones divergentes en considerar que sí la displasia precede al carcinoma in situ y este al invasivo. Algunos aseguran que hay pocas dudas que la displasia precede al in situ que luego progresa al invasivo con los argumentos que el invasivo es más frecuente en mayores de 50 años y el in situ en menores de 25 años a 34 [12].

Se sospecha la existencia de dos variedades de carcinoma escamoso del cuello uterino: la forma más común progresa de displasia a in situ; conocido actualmente como de bajo o alto grado de lesión intraepitelial escamosa (SIL) que avanza a invasivo y la otra variedad no pasa por la displasia ni SIL y es de escasa virulencia.

La historia natural del Cáncer de Cérvix, está condicionada por algunos factores que aumentan la probabilidad de presentación de la enfermedad, y sobre los cuales se fundamentan gran parte de las estrategias de prevención, entre estos tenemos:

La edad: La incidencia más elevada del cáncer del cuello uterino está entre los 40 a 60 años, desciende notablemente después de los 60 años y es casi infrecuente en menores de 20 años aunque actualmente se han reportado casos [13].

Comorbilidades de la pareja: El cáncer del cuello uterino es más frecuente en mujeres cuyos esposos tienen cáncer de pene, próstata o primeras esposas tenían cáncer de cérvix uterino. Los agentes causantes pueden ser virus, espermatozoides que acompañados con los cofactores del epitelio traumatizado por los coitos repetidos o la

exposición frecuente del plasma seminal del varón al tracto genital femenino, produciría alteraciones del sistema inmunológico local predisponiendo al cáncer [14].

Factores económicos: El carcinoma del cuello uterino es más frecuente en mujeres de baja condición económica. El factor económico en sí no juega un rol importante, sino que condiciona situaciones tales como pobre higiene, inicio del coito a temprana edad, múltiples parejas, matrimonios inestables, promiscuidad, multiparidad, deficiencias nutricionales que llevarían a la depresión del sistema inmunológico sistémico o local del moco cervical. Se ha comprobado que la ingestión de retinol y caroteno protege contra algunos tumores escamosos y que la ingestión de vitamina C y ácido fólico disminuyen los riesgos del desarrollo del carcinoma in situ y displasia [15].

Multiparidad: Si bien a la multiparidad la relacionan con el cáncer del cuello uterino, no se debe a la lesión o infección del cérvix uterino por los partos, sino a la actividad sexual que dio como resultado de aquellos embarazos. Muchos embarazos significan muchos coitos, durante varios años, comienzo a temprana edad de la actividad sexual y múltiples parejas [16].

Tabaco: Los metabolitos del tabaco se han detectado en el mucus del cuello uterino, la nicotina en el 25 % y la cotinina en el 84 % de las fumadoras, cuya concentración es directamente proporcional al tiempo y número de cigarrillos consumidos por día [17].

Raza: En las mujeres afrodescendientes es tres veces más alta la probabilidad cáncer de cérvix con respecto a las mujeres de raza blanca [18].

Sistema inmunológico: El sistema inmunológico deprimido, también favorece el desarrollo del VPH y neoplasia intracervical ; el riesgo de carcinoma in situ del cérvix, vulva, ano, se reporta que se eleva al 100 % en pacientes con trasplante renal que toman inmunosupresores comparado con paciente con sistema inmunológico normal. Se ha demostrado también significativo incremento del VPH en el cuello uterino de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con el número de linfocitos CD4 disminuidos [19].

Anticoncepción: La anticoncepción oral está positivamente relacionada en la aparición y desarrollo de la neoplasia maligna del cuello uterino. La frecuencia es más alta en mujeres que usan anticonceptivos orales y menor en las que usan métodos de barrera [20].

4. PREVENCIÓN

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

No obstante ser la infección por VPH frecuentemente auto limitada y que por tanto, sólo una pequeña proporción de las mujeres que se infectan llegan a tener cáncer invasor, el desarrollo de vacunas preventivas se visualiza como herramienta importante y efectiva para el control del cáncer de cuello uterino [21].

Las vacunas diseñadas hasta el momento han mostrado una eficacia entre el 89% y el 92% en la reducción de infecciones incidentes de los tipos de VPH cubiertos por ellas, entre el 95% y el 100% en la reducción de infecciones persistentes asociadas con estos tipos virales y del 93% al 100% en la reducción de lesiones cervicales también asociadas con estos tipos virales [22].

Para el caso específico de Colombia, tenemos que actualmente, hay dos tipos de vacunas disponibles en el país, Gardasil®, que es la vacuna cuadrivalente contra los tipos virales 6, 11, 16 y 18, y Cervarix®, la vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18 [23].

El esquema de vacunación con estas vacunas comprende la aplicación de tres dosis intramusculares. La vacuna cuadrivalente se administra en un esquema de 0, 2 y 6 meses, mientras que la bivalente se administra en un esquema de 0, 1 y 6 meses. La población objetivo para la vacunación contra el virus debe ser aquella que no ha iniciado la actividad sexual. En este sentido, resulta racional realizar la vacunación

Navarro T, Saúl

entre los 9 y los 14 años de edad [24]. Los efectos adversos relacionados con más frecuencia con las vacunas para el VPH son: En el lugar de inyección (eritema, dolor, hinchazón), efectos adversos sistémicos (cefaleas, fiebre, dolor de la faringe) y efectos neurológicos como las crisis convulsivas y el síncope [25].

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

Hace referencia a los métodos encaminados a lograr un diagnóstico precoz para implementar un tratamiento. Entre estos están: Citología Cervicovaginal (CV) convencional, Citología en base líquida, tipificación de VPH de alto riesgo, Inspección visual con ácido acético. Se recomienda se inicie práctica de CV al momento de iniciar la actividad sexual y luego cada año con citología convencional, o cada 2 años con citología de base líquida. Se considera una Citología como positiva cuando: Sugiere cáncer invasor, Neoplasia Intraepitelial (NIE I, II y III o Ca in Situ), primera Citología atípica glandular, segunda Citología atípica inespecífica. Al esclarecimiento del diagnóstico mediante, posterior a la citología positiva, la colposcopia seguida de Biopsia Exocervical y/o endocervical permiten confirmar diagnóstico [21].

Caso sospechoso: Es toda paciente que genere sospecha por citología o bien sea al examen clínico del modo siguiente:

- a. Citología positiva: Es aquel caso cuya Citología presente alguna de las siguientes situaciones: Citología sugerente de cáncer invasor, Citología sugerente de Neoplasia Intraepitelial (NIE I, II y III o Ca in Situ), primera Citología atípica que no pueda descartar lesión de alto grado o mayor, primera Citología atípica glandular, segunda Citología atípica inespecífica.
- b. Sospecha Clínica: La sospecha clínica se debe hacer siempre que a la visualización mediante la especuloscopia se evidencia lesión exocervical proliferaría, sangrante y/o friable

Diagnóstico de lesiones pre invasoras e invasoras: La sospecha basada en los anteriores métodos y clasificaciones, conduce al esclarecimiento del diagnóstico mediante:

- a. Colposcopia: Es el primer procedimiento para confirmación diagnóstica, en todas las pacientes, excepto en aquellas con lesión macroscópica evidente.
- b. Biopsia Exocervical y/o endocervical: De acuerdo a hallazgos del examen colposcópico y criterio médico.
- c. Legrado endocervical: Debe realizarse cuando la colposcopia es insatisfactoria, cuando la lesión se extiende hacia el canal endocervical, cuando no existe una lesión identificable que explique la citología alterada o cuando la alteración citológica es una atipia glandular.
- d. Conización Cervical: En los casos que se sospeche una micro invasión o disociación colpo-citohistológica, ejemplo: colposcopia sugerente de cáncer invasor con citología e histología de lesión intraepitelial, citología sugerente de lesión de alto grado con histología de bajo grado o negativa entendiéndolo como un procedimiento diagnóstico y eventualmente terapéutico en mujeres no embarazadas [26].

5. TRATAMIENTO

Según los resultados de las pruebas de tamizaje y diagnóstico, los manejos recomendados son:

- a) NIE (Neoplasia intraepitelial) tipo I y antecedente de citología previa de Bajo grado o atípico inespecífico: Control citológico cada 6 meses o con tipificación viral para VPH a los 12 meses.
- b) Ante una NIE I persistente: Observación o realizar ablación.
- c) En pacientes NIEI que presentan tipificación viral negativa a los 12 meses o 2 controles citológicos consecutivos negativos, puede volver al programa rutinario de tamizaje.
- d) Paciente con NIEI, colposcopia insatisfactoria o legrado endocervical positivo o paciente fue tratada se recomienda cono escisional.
- e) Paciente con NIE I y antecedente de citología previa de alto grado, se puede realizar diagnóstico escisional u observación con colposcopia y citología cada 6 meses por 1 año (si colposcopia satisfactoria y legrado endocervical negativo).
- f) Paciente con NIE I realizar diagnóstico escisional si repite citología de alto grado.
- g) El tratamiento indicado para NIE II o III/Ca In Situ con colposcopia satisfactoria es la conización.
- h) El tratamiento indicado para NIE II o III/Ca In Situ con colposcopia insatisfactoria es la conización escisional diagnóstica. En lesiones NIE II o III/Ca In Situ la histerectomía no está indicada, excepto en condiciones especiales (NIE II o más persistentes o recurrentes).
- i) El seguimiento de NIE II o III/Ca In Situ se puede realizar con tipificación VHP a los 612 meses, citología exclusiva o combinada con colposcopia cada 6 meses, colposcopia más legrado endocervical en mujeres VPH positivas.

- j) En pacientes NIE II o III/Ca In Situ que presentan tipificación viral negativa a los 12 meses o 2 controles citológicos consecutivos negativos, puede volver a atención primaria [27].

CONCLUSIÓN

El VPH está íntimamente relacionado con el cáncer de cérvix, por esto se deben tomar medidas de precaución con el fin de disminuir su transmisión además de realizar los procedimientos adecuados para el diagnóstico precoz de esta patología y así disminuir su incidencia y mortalidad. El diagnóstico precoz de las lesiones de bajo y alto grado intracervicales disminuyen la incidencia del cáncer de cuello uterino debido a la posibilidad de realización de un tratamiento precoz y adecuado que contribuye a detener las progresión de estas lesiones premalignas hacia un estadio más avanzado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pareja-Bezaresa A, Méndez-Díez C. Infección Por Virus del papiloma humano. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid, 2006; 13: Disponible en:

Navarro T, Saúl

<http://www.elsevier.es/es/revistas/fmc-formacion-medica-continuada-atencion-primaria-45/lainfeccion-virus-papiloma-humano-13089403-actualizaciones-2006>

2. Villiers EM. Human Pathogenic Papillomavirus types: An update. En: Zür Hausen H, editor. Currents topics in microbiology and immunology. Human Pathogenic Papillomavirus. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1994. p.1-11.
3. Wentzensen N, Vinokurova S, Knebel-Doeberitz V. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital. [Cancer Research 2004; 64: 3878-3884](#)
4. Zür Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. Proc Assoc Am Physicians. 1999; 111: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591087>
5. Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, Cowser LM, Olson C, Brown JC. Structure of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. [Biophys J\(Biophysical Society\) . 1991; 60:1445-1456.](#)
6. Wilczynski SP, Pearman L, Walker J. Identification of HPV 16 early genes retained in cervical carcinomas. 2003. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2845667>
7. Bologna-Molina RE, Castañeda-Castaneira RE, Molina-Frechero N and Pérez Frechero E. Virus del Papiloma humano y su asociación con el cáncer bucal. [Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 2006; 44:147-153](#)
8. Hans-B, Krebs, MD editor: Infección genital por papilomavirus humano. Clin Obst Ginec 1/2004. Edit Interamericana.
9. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993-1996. Gac Sanit. 2001; 15: Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/gaceta-sanitaria-138/estimacion-incidencia-cancerespa%C3%B1a-periodo-1993-1996-13022821-originales-2001>
10. OPS/OMS, USAID, UNPFA. Manual nacional de normas y procedimientos para la prevención y control del cáncer de cuello uterino. Prevalencia por sexo y año. 2007. Disponible en: <http://www.ginecologiaperu.com/?q=node/34>

11. Munoz N, Bosch X, Castellsagué X, Diaz M, Sanjosé S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen?: the international perspective. *Int J Cancer* 2004;11: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197783>
12. Hakama M, Penttinen J. Epidemiological Evidence for Two Component of Cervical Cancer. *Brit J Obstet Gynaecol* 1981; 88: Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.14710528.1981.tb00970.x/abstract>
13. Herrera R, Brinton LA, Reeves WC, Hartge P, Reeves R, Urcuyo R y Cols. Variación Geográfica del Cáncer Invasor del Cuello Uterino en Costa Rica. *Bol of Sanit Panam* 1993; 114:130-141
14. A. Herrera FX, De San José S, y Cols. El Virus del Papiloma Humano en la Biología del Cáncer Cervicouterino. *Bol Sanit. Costa Rica* 1993; 115 (4):301-309.
15. Greenberg ER, Veseey M, McPherson K, Yeates D. Cigarette Smoking and Cancer of the Cervix. *Brit J Cancer* 1985; 51:139-141.
16. Runowicz CD, Golberg VL and Smith HO. Cancer Screening for Women Older than 40 Years of Age. *Obstet Gynecol Clin of NA* 1993; 20: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8367140>
17. Rotkin ID. A Comparison Review of the Key Epidemiology Studies in Cervical Related to Current Search for Transmissible Agents. *Cáncer Research* 1973; 33:1353-1367.
18. Kay CR. The Royal Collage of General Practitioners Oral Contraception Study: Some Recent Observation. *Clin Obstet Gynaecol* 1984;11: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6509858>
19. Spitz MR, Sider JG, Schantz SP, Newell GR. Association Between Malignancies of the Upper Aerodigestive Tract and Uterine Cervix. *Head & Neck* 1992; 14: Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.2880140502/abstract>
20. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Cervical Cancer Screening. 2010
21. Kaiser J. Latin America. Price is the main barrier to wider use of papillomavirus vaccine. *Science*. 2008;320:860
22. Murillo R. Vacunación contra el virus del papiloma humano en Colombia. *Rev. Colomb Cancerol.* 2006; 10:85-97.
23. Hernández WF, González JH. Vacuna contra el virus del papiloma humano. *Univ. Med. Bogotá (Colombia).* 2009; 50:209-222
24. Goldie SJ, Díaz M, Constenla D, Alvis N, Kim JJ, Kim SY. Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26S: Disponible en: <http://www.mendeley.com/research/mathematical-models-of-cervical-cancer-prevention-in-latinamerica-and-the-caribbean/#>
25. Torrecilla MA, Pedregal M, García F, Ruiz J. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *El sevier Aten Primaria* 2011; 43: Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/atencion-primaria-27/efectos-adversos-vacunacion-virus-papilomahumano-13190436-originales-2011>
26. Arillo-Santillán E, Lezcano-Ponce E, Peris M, Salazar-Martínez E, Salmerón- castro J, Alonso-de Ruíz P. El conocimiento de profesionales de la salud sobre la prevención del cáncer cervical. *Alternativas de educación médica. Salud Pública Méx.* 2000; 42: 34-42
27. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol.*2008; 109: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474288>

